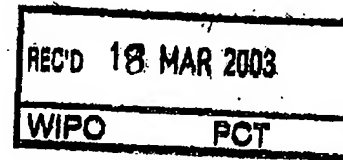


R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E

PCT/FR 02/04544



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 DEC. 2002

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIÈGE
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

06 540 W / 190600

REMISE DES FÉLICES DATE 25 JUIL 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0209415 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 25 JUIL 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Monsieur André BOURGOUIN BEAUFOR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle 24 rue Erlanger 75781 PARIS CEDEX 16	
Vos références pour ce dossier (facultatif) RS Cas 323-2 - ER/MM			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones, leur préparation et leurs applications thérapeutiques			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)	
Prénoms			
Forme juridique		Société par Actions Simplifiée	
N° SIREN		3 . 0 . 8 . 1 . 9 . 7 . 1 . 8 . 5	
Code APE-NAF		7 . 4 . 1 . J	
Adresse	Rue	42 rue du Docteur Blanche	
	Code postal et ville	75016	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		(33) 01 44 30 43 43	
N° de télécopie (facultatif)		(33) 01 44 30 43 21	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DE 26 JUIL 2002 <small>Réservé à l'INPI</small> DATE LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0209415 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		08 540 W / 190E	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		RS Cas 323-2 - ER/MM	
6 MANDATAIRE			
Nom		BOURGOUIN	
Prénom		André	
Cabinet ou Société		BEAUFOR IPSSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 8225	
Adresse	Rue	24 rue Erlanger	
	Code postal et ville	75781	PARIS CEDEX 16
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		(33) 01 44 96 10 10	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		(33) 01 44 96 13 42	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		andre.bourgouin@beaufor-ipsen.com	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suivez», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) André BOURGOUIN, Mandataire		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones,
leur préparation et leurs applications thérapeutiques

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones, lesquels inhibent les phosphatases cdc25, en particulier la phosphatase cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45.

5 Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire durant la mitose ou de la méiose est assurée par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde
10 vivant (microorganismes, levure, vertébrés, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. L'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), 1, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et Mik1 qui
15 désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol. Biol. Cell* (1995), 6, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telle que Cdc25 qui activent les CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs (Gould et coll., *Science* (1990), 250, 1573-1576).

Les phosphatases sont classifiées en 3 groupes : les sérines/thréonines phosphatases
20 (PPases), les tyrosines phosphatases (PTPases) et les phosphatases à double spécificité (DSPases). Ces phosphatases jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires.

En ce qui concerne les phosphatases cdc25 humaines, 3 gènes (cdc25-A, cdc25-B et cdc25-C) codent pour les protéines cdc25. De plus, des variants issus de splicing
25 alternatif du gène cdc25B ont été identifiés : il s'agit de cdc25B1, cdc25B2 et cdc25B3 (Baldin et coll., *Oncogene* (1997), 14, 2485-2495).

Le rôle des phosphatases Cdc25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références

- 2 -

suivantes : Galaktionov et coll., *Science* (1995), 269, 1575-1577 ; Galaktionov et coll., *Nature* (1996), 382, 511-517 ; et Mailand et coll., *Science* (2000), 288, 1425-1429.

En particulier, la surexpression des différentes formes de cdc25 est maintenant reportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines :

- 5 - *Cancer du sein* : cf. Cangi et coll., *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000) ;
- *Lymphomes* : cf. Hernandez et coll., *Int. J. Cancer* (2000), 89, 148-152 et Hernandez et coll., *Cancer Res.* (1998), 58, 1762-1767 ;
- *Cancers du cou et de la tête* : cf. Gasparotto et coll., *Cancer Res.* (1997), 57,
10 2366-2368.

Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de cdc25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de cdc25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll.,
15 *Proceedings of AACR*, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

Parmi d'autres cibles, l'industrie pharmaceutique recherche donc à présent des composés capables d'inhiber les phosphatases Cdc25 afin de les utiliser notamment comme agents anti-cancéreux.

Les phosphatases Cdc25 jouent également un rôle dans les maladies neurodégénératives
20 telles que la maladie d'Alzheimer (cf. Zhou et coll., *Cell Mol. Life Sci.* (1999), 56(9-10), 788-806 ; Ding et coll., *Am. J. Pathol.* (2000), 157(6), 1983-90 ; Vincent et coll., *Neuroscience* (2001), 105(3), 639-50) de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour traiter ces maladies.

25 Un autre problème auquel s'adresse l'invention est la recherche de médicaments destinés à prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes ou encore à traiter des maladies auto-immunes. Dans ces désordres / maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes/macrophages est impliquée. Or les médicaments immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être
30 diminués ou modifiés par des produits ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation.

La phosphatase CD45 joue un rôle crucial dans la transmission des signaux à partir des récepteurs sur les lymphocytes T en régulant la phosphorylation et l'activité des

- 3 -

tyrosines kinases de la famille src, dont elle est capable de déphosphoryler les sites de régulation négative p56^{lck} et p59^{fyn}.

La phosphatase CD45 est donc une cible potentielle dans le traitement des maladies immunes. En effet, le blocage de la phosphatase CD45 par un anticorps anti-CD45
5 inhibe l'activation des lymphocytes T *in vitro* (Prickett et Hart, *Immunology* (1990), 69, 250-256). De même, les lymphocytes T de souris transgéniques n'exprimant pas CD45 (CD45 *knock-out mice*) ne répondent pas à la stimulation par un antigène (Trowbridge et Thomas, *Annu. Rev. Immunol.* (1994), 12, 85-116).

Par ailleurs, CD45 serait capable de déphosphoryler une sous-unité associée à Lyn, ce
10 qui déclencherait un flux de calcium et l'activation des mastocytes. Hamaguchi et coll. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 2657-2660) ont montré qu'un inhibiteur de CD45 particulier (de CI_{50} égale à 280 nM) supprimerait la libération d'histamine des mastocytes péritonéaux de rat et protégerait les souris des chocs anaphylactiques.

L'intérêt de trouver des inhibiteurs de phosphatase CD45 apparaît donc évident
15 notamment lorsque l'on s'intéresse :

- à obtenir un effet immunosuppresseur en général, et en particulier :

• dans le cadre du traitement de maladies auto-immunes (Zong et coll., *J. Mol. Med.* (1998), 76(8), 572-580) comme par exemple la sclérose en
20 plaques ou l'encéphalite auto-immune (Yacyshyn et coll., *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-8) et le diabète (Shimada et coll., *J. Autoimmun.* (1996), 9(2), 263-269) ;

• dans le cadre du traitement de rejets de greffes ;

- au traitement de l'inflammation en général, et en particulier :

• dans le cadre du traitement des arthrites (Pelegri et coll., *Clin. Exp. Immunol.* (2001), 125(3), 470-477), des arthrites rhumatoïdes, des
25 maladies rhumatismales, des conjonctivites (Iwamoto et coll., *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol.* (1999), 237(5), 407-414) et des maladies pruritiques ;

• dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires digestives
30 comme par exemple la maladie de Crohn (Yacyshyn et coll., *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-2498), la recto-colite hémorragique et les hépatites (Volpes et coll., *Hepatology* (1991), 13(5), 826-829) ; et

- 4 -

- au traitement des allergies (Pawlik et coll., *Tohoku J. Exp. Med.* (1997), 182(1), 1-8).

L'invention offre de nouveaux inhibiteurs de phosphatases cdc25 (en particulier de la phosphatase cdc25-C), et/ou de la phosphatase CD 45, lesquels sont des dérivés de
5 benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones répondent à la formule générale (I) définie ci-après. Compte tenu de ce qui précède, ces composés sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement des maladies / désordres suivants :

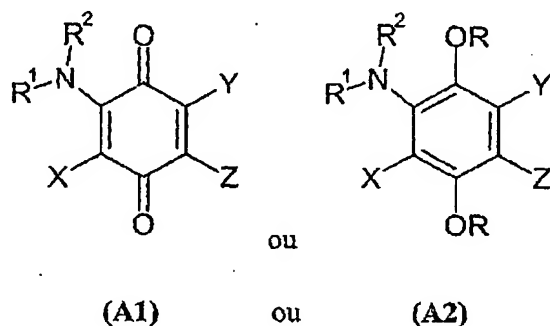
- 10 • l'inhibition de la prolifération tumorale seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- l'inhibition de la prolifération des cellules normales seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ;
- la prévention de l'alopecie spontanée ;
- 15 • la prévention de l'alopecie induite par des produits exogènes ;
- la prévention de l'alopecie radio-induite ;
- la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales ;
- la prévention de la méiose et la fécondation ;
- la prévention de la maturation des oocytes ;
- 20 • toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs, et notamment les maladies prolifératives non tumorales (par exemple : angiogénèse, psoriasis ou resténose), maladies prolifératives tumorales, parasitologie (prolifération de protozoaires), infections virales, maladies neurodégénératives, myopathies ;
- 25 • toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des applications cliniques de la vitamine K et de ses dérivés ;
- les maladies auto-immunes comme par exemple la sclérose en plaques et l'arthrite rhumatoïde ; et
- le diabète.
- 30 Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases cdc25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber

- 5 -

la prolifération des microorganismes, notamment des levures. L'un des avantages de ces composés consiste en leur faible toxicité sur les cellules saines.

Un certain nombre de dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones est déjà connu.

- 5 En particulier, le brevet GB 1 534 275 concerne des herbicides dont le principe actif est un composé répondant à l'une des formules générales



dans lesquelles :

R¹ représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;

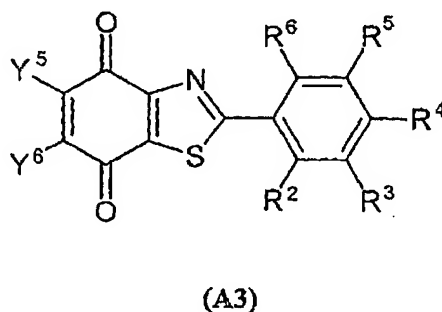
R² représente notamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

- 10 X représente notamment un atome halogène ou un radical alkoxy ;

Y et Z peuvent notamment représenter ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle thiazole éventuellement substitué par un radical alkyle ; et

R représente notamment un radical alkyle.

- 15 Par ailleurs, la demande de brevet PCT WO 99/32115 décrit les composés de formule générale (A3)



dans laquelle :

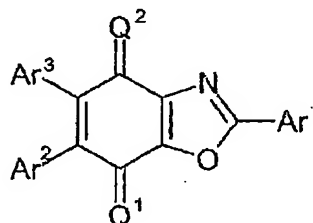
les substituants R^2 - R^6 sont choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons ;

- 5 et Y^5 et Y^6 sont notamment choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons.

- Dans la demande de brevet PCT WO 99/32115, le terme « substituant donneur d'électrons » fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à donner de la densité électronique ; sont cités les substituants alkyle, alkényle et alkynyle. Toujours
10 dans cette demande de brevet, « substituant attracteur d'électrons » fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à attirer de la densité électronique ; sont cités les substituants cyano, acyle, carbonyle, fluoro, nitro, sulfonyl et trihalométhyle. Enfin, un « substituant attracteur d'électrons » est défini dans cette demande comme un groupe
15 fonctionnel ayant tendance à moduler la densité électronique, lequel peut à la fois se attirer et donner des électrons et est donc tel qu'il puisse stabiliser un intermédiaire cationique dans une réaction de substitution électrophile aromatique ; est cité un groupe fonctionnel incluant, par exemple, des substituants amino (par exemple $-NH_2$, alkylamino ou dialkylamino), hydroxy, alkoxy ou aryle, des substituants
20 hétérocycliques, des atomes halogènes, etc.

- Les composés de formule générale (A3) sont présentés comme des modulateurs des récepteurs de la ryanodine qui peuvent être utilisés en tant que pesticides ou en tant qu'agents thérapeutiques, par exemple dans le traitement de la défaillance cardiaque congestive, des maux de tête migraineux, de l'hypertension, de la maladie de Parkinson
25 ou de la maladie d'Alzheimer ou dans la prévention de l'avortement prématuré.

Enfin, les dérivés de benzooxazole-4,7-diones de formule générale (A4)



(A4)

- 7 -

dans laquelle :

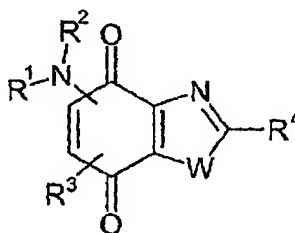
Ar¹ représente un radical aryle éventuellement substitué,

chacun de Ar² et Ar³ représente un atome d'hydrogène ou un radical aryle éventuellement substitué, et

5 chacun de Q¹ et Q² représente notamment O,

sont décrits en tant que constituants actifs de couches photosensibles de photorécepteurs.

A présent, la demanderesse a découvert de façon surprenante que les composés répondant à la formule générale (I)



(I)

10 dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte
15 un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis

20 indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,

X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un

25 hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-,

- 8 -

- CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par
- 5 un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 10 Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6,
- ou R⁵ représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou
- 15 aralkoxycarbonyle et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
- 20 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- 25 ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou
- 30 un radical alkyle ou aralkyle ;
- R³ représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², ou encore R⁴ représente un radical
- 35 aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou NR³⁷R³⁸,

- R¹⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R¹⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²³ et un radical NR²⁴R²⁵, R²³ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R²⁴ et R²⁵ représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- R²⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou encore R¹⁹ et R²⁰ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR²⁶R²⁷-, -O-, -S- et -NR²⁸-, R²⁶ et R²⁷ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R²⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R²⁸ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R²¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²⁹ et un radical NR³⁰R³¹, R²⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R³⁰ et R³¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- R²² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou encore R²¹ et R²² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR³²R³³-, -O-, -S- et -NR³⁴-, R³² et R³³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R³⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R³⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R³⁷ et R³⁸ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R³⁷ et R³⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR³⁹R⁴⁰-, -O-, -S- et -NR⁴¹-, R³⁹ et R⁴⁰ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

- 10 -

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et

W représente O ou S ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I)
5 définie ci-dessus

sont des inhibiteurs de phosphatases cdc25, et en particulier des inhibiteurs de la phosphatase cdc25-C, et/ou de la phosphatase CD 45, et peuvent donc être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases cdc25, et en particulier la phosphatase cdc25-C, et/ou la phosphatase CD 45.

10 Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10 atomes de carbone et plus préférentiellement 1 à 8 atomes de carbone (et notamment de 1 à 6 atomes de carbone). Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par aryle
15 carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique de 1 à 3 cycles condensés comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S) ; lorsqu'un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est dit substitué sans qu'il soit donné plus de précision, on entend que ledit radical aryle
20 carbocyclique ou hétérocyclique est substitué de 1 à 3 fois, et de préférence de 1 à 2 fois par des radicaux différents d'un atome d'hydrogène qui, s'ils ne sont pas précisés, sont choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy ; par ailleurs, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend par aryle un aryle carbocyclique exclusivement. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des
25 atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

Par radicaux cycloalkylalkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle, on entend respectivement les radicaux cycloalkylalkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle dont les radicaux alkyle, cycloalkyle et aryle ont les significations indiquées précédemment.

30 Lorsqu'il est indiqué qu'un radical est éventuellement substitué de 1 à 3 fois, il est de préférence éventuellement substitué de 1 à 2 fois et plus préférentiellement éventuellement substitué une fois.

1er dépôt

- 11 -

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par haloalkyle, on entend notamment le radical trifluorométhyle. Par haloalkoxy, on entend notamment le radical

5 trifluorométhoxy. Par aryle carbocyclique, on entend en particulier les radicaux phényle et naphthyle. Par aralkyle, on entend en particulier les radicaux phénylalkyle, et notamment le radical benzyle. Par système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, on entend en particulier les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle et adamantyle.

10 Par aryle hétérocyclique ou hétéroaryle, on entend en particulier les radicaux thiényl, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle et pyridyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate,

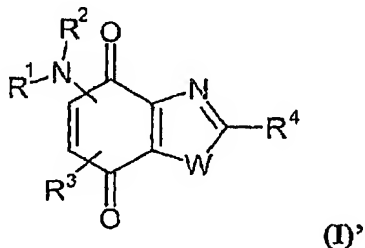
15 phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se

20 référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons

25 de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (I) seront des composés de formule générale (I)'



1er dépôt

- 12 -

dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,

5 R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,

X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

10 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$,

15 $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical
20 phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

25 R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{14}-$, R¹² et R¹³
30 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

35 R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{17}$ -, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

- 5 R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;

R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
10 indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
15 indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
20 ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{28}$ -, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou
25 un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
30 indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

35 R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

- 14 -

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{32}\text{R}^{33}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - et $-\text{NR}^{34}$ -, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I)' définie ci-dessus.

10 De préférence, les composés de formule générale (I) utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxyalkyle, $-(\text{CH}_2)\text{-X-Y}$, $-(\text{CH}_2)\text{-Z-NR}^5\text{R}^6$ ou $-\text{CHR}^{35}\text{R}^{36}$;
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, éthyle ou benzyle ;
- 15 • R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons (de préférence de 5 à 7 chaînons, et notamment de 6 chaînons) comportant de 1 à 2 hétéroatomes (et de préférence 2 hétéroatomes), les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CH}_2$ -, $-\text{O}$ - et $-\text{NR}^{17}$ (et de préférence parmi les radicaux $-\text{CH}_2$ - et $-\text{NR}^{17}$ -), R^{17} représentant
20 un radical méthyle ou benzyle ;
- R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- R^4 représentant un radical alkyle, $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$ ou $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$ ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique
25 éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$.

D'une façon générale, on préférera, pour une utilisation selon l'invention, les composés de formule générale (I) ou (I)' dans lesquels W représente un atome de soufre. Une autre alternative intéressante pour une utilisation selon l'invention consistera néanmoins à
30 utiliser les composés de formule générale (I) ou (I)' dans lesquels W représente un atome d'oxygène.

Par ailleurs, le radical X représentera de préférence une liaison ou un radical alkylène linéaire comptant de 1 à 5 atomes de carbone. De préférence aussi, le radical Y représentera un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou Y représentera un radical aryle carbocyclique (de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$) ou encore Y représentera un radical aryle hétérocyclique, ledit radical aryle hétérocyclique étant de préférence choisi parmi les radicaux aryle à 5 chaînons (et notamment parmi les radicaux imidazolyne, thiényne ou pyridinyne) et de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; R^9 représentera de préférence un atome d'hydrogène et R^{10} et R^{11} représenteront de préférence des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle. Le radical Z représentera de préférence un radical alkylène comptant de 1 à 5 atomes de carbone, et en particulier un radical $-(\text{CH}_2)_p-$ dans lequel p représente un entier de 1 à 3 (p étant de préférence égal à 1). De préférence également, R^5 et R^6 seront choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle, ou encore R^5 et R^6 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle); de façon encore plus préférentielle, R^5 et R^6 seront choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ou alcoxycarbonyle (et en particulier R^5 et R^6 seront chacun un radical méthyle ou *tert*-butoxycarbonyle) ou R^5 et R^6 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle). R^{19} représentera de préférence un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle.

De plus, les radicaux R^7 , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{26} , R^{27} , R^{39} et R^{40} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle et les

radicaux R^8 , R^{14} , R^{17} , R^{28} et R^{41} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle ou benzyle.

En outre, en ce qui concerne R^{19} et R^{20} , on préférera les cas dans lesquels R^{19} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{20} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R^{19} et R^{20} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).

Par ailleurs, en ce qui concerne R^{21} et R^{22} , on préférera les cas dans lesquels R^{21} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{22} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R^{21} et R^{22} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués. En ce qui concerne les radicaux R^{32} , R^{33} et R^{34} correspondants, ceux-ci seront de préférence tels que R^{32} et R^{33} soient choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle et de préférence parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle (R^{32} et R^{33} représentant encore plus préférentiellement tous deux des atomes d'hydrogène) et que R^{34} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy (R^{34} représentant de façon encore plus préférentielle un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou phényle).

De plus, en ce qui concerne R^{35} et R^{36} , on préférera les cas dans lesquels R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle.

Enfin, en ce qui concerne R^{37} et R^{38} , on préférera les cas dans lesquels R^{37} et R^{38} représentent indépendamment des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) ou (I)' utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical alkyle, cycloalkyle, ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
 - R^2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ;
 - 5 • R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou le radical méthoxy ;
 - R^4 représentant un radical alkyle, $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, ou $NR^{37}R^{38}$.
- 10 Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :
- R^1 représentant un radical $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
 - R^2 représentant un atome d'hydrogène ;
 - R^3 représentant un atome d'hydrogène ou un atome halogène (ledit atome halogène
 - 15 étant de préférence un atome de chlore ou de brome) ;
 - R^4 représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes halogènes ou par un radical $NR^{37}R^{38}$.

De façon encore plus particulièrement préférée, les composés de formule générale (I) utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 20 • R^3 représentant un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;
- R^4 représentant un radical alkyle, et de préférence un radical alkyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement encore un radical méthyle ou éthyle.

Selon une variante particulière de l'invention, W représente O. Dans ce cas particulier, l'on préférera que R^1 représente un radical aryle, et en particulier un radical phényle,

25 éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy. Plus préférentiellement, toujours lorsque W représente O, l'on préférera que R^1 représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de fluor).

1er depot

- 18 -

Seront particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention les composés suivants décrits (le cas échéant sous forme de sels) dans les exemples :

- 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholinyl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-éthylhexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 5-{{1-adamantylméthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-thiénylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-chlorobenzyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{4-pyridinylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 5-{{3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 4-{{2-{{2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl}amino}éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-2-éthyl-5-{{4-fluorophényl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-méthoxyéthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-pyrrolidin-1-yléthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-pipéridin-1-yléthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 5-{{2-(diisopropylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-benzylpyrrolidin-3-yl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{3-(2-méthylpipéridin-1-yl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 19 -

- 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{5-(diméthylamino)pentyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{benzyl[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - méthyl{3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]-propyl}carbamate de *tert*-butyle ;
- 3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]propylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 2-méthyl-5-{{3-(méthylamino)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-(butylthio)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-[(4-phénylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)(méthyl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 25 - 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-[(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 30 - 5-{{5-(diméthylamino)pentyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 20 -

- 2-éthyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-[(1-éthylhexyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5 - 6-chloro-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-cyclopropyl-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 10 - 5-[[6-(diméthylamino)hexyl]amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5-[[4-(diméthylamino)butyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés ;
- et en particulier les composés choisis parmi les composés suivants :
- 2-méthyl-5-[[2-(4-morpholinyl)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[[6-(diméthylamino)hexyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 5-[[3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-adamantylméthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 21 -

- 2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-[(3-chlorobenzyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-méthyl-5-[(4-pyridinylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5 - 5-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-benzènesulfonamide ;
 - 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 10 - 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 6-chloro-2-éthyl-5-[(4-fluorophényl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

Les composés suivants seront encore plus particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention :

- 15 - 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diisopropylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 5-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[3-(2-méthylpipéridin-1-yl)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[4-(diméthylamino)butyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[3-(méthylamino)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 22 -

- 6-chloro-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-[(4-phénylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-éthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-éthyl-5-[(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{5-(diméthylamino)pentyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-cyclopropyl-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-chlorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-chlorophényl)-5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-chlorophényl)-5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés.

Seront tout particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention les composés suivants :

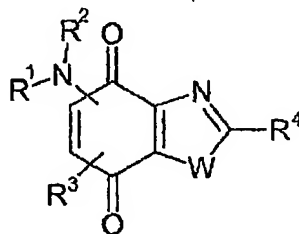
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 23 -

- 2-méthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5 - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés.

Un autre objet de l'invention concerne, à titre de médicaments, les composés de formule
10 générale (I)_M

(I)_M

dans laquelle

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte
15 un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
20 indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés
25 choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N

- et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-\text{CHR}^7-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^8-$, $-\text{O}-$ et $-\text{S}-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y
- 5 représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^9 représentant un atome
- 10 d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle,
- 15 aralkyle ou $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6,
- ou R^5 représentant un radical alkoxy-carbonyle, haloalkoxy-carbonyle ou aralkoxy-carbonyle et R^6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- ou encore R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter
- 20 l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{14}-$, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment
- 25 parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et
- 30 $-\text{NR}^{17}-$, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- 35 R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-\text{CH}_2-\text{COOR}^{18}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des

substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$,
 R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
5 groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un
radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un
radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ et un radical
 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24}
10 et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7
chaînon comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînon nécessaires pour compléter
l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - et
15 $-\text{NR}^{28}$ -, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle
éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment
parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
20 R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un
radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un
radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{29}$ et un radical
25 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30}
et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7
chaînon comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînon nécessaires pour compléter
30 l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{32}\text{R}^{33}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - et
 $-\text{NR}^{34}$ -, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un
radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement
substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome
35 halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
 R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical
alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7
chaînon comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînon nécessaires pour compléter

ier depot

- 26 -

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{39}R^{40}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{41}-$, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et

5 W représente O ou S ;

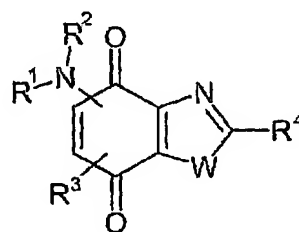
étant entendu que si W représente S et R^4 représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R^1 est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)-X-Y$ et $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$;

et les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (I)_M.

10 Seront particulièrement préférés, dans le cas où W représente S et R^4 représente un radical aryle éventuellement substitué les composés de formule générale (I)_M dans lesquels R^1 sera choisi parmi les substituants $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$.

L'invention a de plus pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I)' ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de même les
15 compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un des composés de formule générale (I)' ou (I)_M telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

L'invention concerne encore les composés de formule générale (II)



(II)

dans laquelle :

20 R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)-X-Y$, $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ ou un radical $-CHR^{35}R^{36}$ dans lequel R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi

O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R⁵ représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{17}-$, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

5 R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;

R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $NR^{37}R^{38}$,

10 R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

20 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

30 R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

35 R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{34}$ -, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{39}R^{40}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{41}$ -, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et

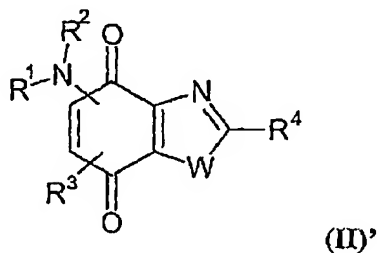
W représente O ou S ;

étant entendu que :

- si W représente S et R^4 représente un radical alkyle, alors R^1 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- si W représente S et R^4 représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R^1 est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_2-X-Y$ et $-(CH_2)_2-Z-NR^5R^6$;

ainsi que les sels des composés de formule générale (II).

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (II)' seront des composés de formule générale (II)'



dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,

5 R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,

X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

10 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$, $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et

15 R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

25 R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{14}$, R^{12} et R^{13} 30 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

35 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{17}$ -, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

5 R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;

R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
10 indépendamment parmi un atome halogène, un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,

R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
15 radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20 ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{28}$ -, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou
25 un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy,

R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
30 radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

35 ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}$ -, $-O$ -, $-S$ - et

-NR³⁴-, R³² et R³³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R³⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R³⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical alkyle ou alkoxy ; et

5 W représente O ou S ;

étant entendu que si W représente S et R⁴ représente un radical alkyle, alors R¹ représente -(CH₂)-X-Y ou -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ et/ou R³ représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ;

ainsi que les sels des composés de formule générale (II)'.

10 D'une manière générale, on préférera les composés de formule générale (II) ou (II)' dans lesquels R¹ représente -(CH₂)-X-Y ou -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ dès lors que W représente S et R⁴ représente un radical alkyle.

De préférence, les composés de formule générale (I), (I)', (I)_M, (II) ou (II)' ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament destiné à
15 traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes / les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies
20 inflammatoires et les allergies.

Tout particulièrement, les composés de formule générale (I), (I)', (I)_M, (II) ou (II)' ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment la cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la
25 prostate et le cancer du pancréas.

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (I), (I)', (I)_M, (II) ou (II)' ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes ou l'alopécie radio-induite.

30 L'invention a aussi pour objet une méthode de traitement des maladies prolifératives tumorales, et en particulier du cancer, des maladies prolifératives non tumorales, des maladies neurodégénératives, des maladies parasitaires, des infections virales, de l'alopécie spontanée, de l'alopécie induite par des produits exogènes, de l'alopécie

ier depot

- 33 -

radio-induite, des maladies auto-immunes, des rejets de greffes, des maladies inflammatoires et des allergies, ladite méthode comprenant l'administration d'une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale (I), (I)' ou (I)_M, (ou d'un composé de formule générale (II) ou (II)') au patient ayant besoin de ce traitement.

- 5 D'une façon générale, les mêmes préférences que celles indiquées pour les utilisations de composés de formule générale (I) ou (I)' sont par ailleurs applicables par analogie aux médicaments, compositions pharmaceutiques et composés selon l'invention, que ceux-ci concernent les composés de formule générale (I), (I)' ou (I)_M ou ceux de formule générale (II) ou (II)'.
- 10 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent se présenter sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de
- 15 méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs

20 mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

- 25 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) (ou ceux de formule générale (II) qui sont tous aussi des composés de formule générale (I)) par exemple par les procédés décrits ci-après.

Préparation des composés de formule générale (I)

Les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

5 Méthode générale

D'une façon générale, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon la procédure résumée dans le schéma 1 ci-après.

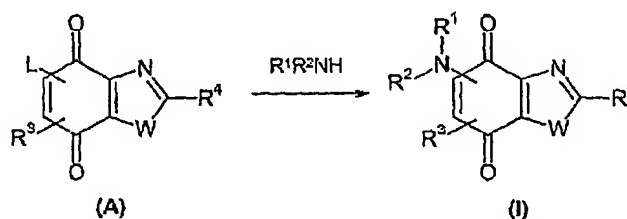


Schéma 1

Selon cette méthode, les composés de formule générale (I), dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et W sont tels que décrits ci-dessus, sont obtenus par traitement des composés de
10 formule générale (A), dans laquelle L représente un radical méthoxy, un atome halogène ou un atome d'hydrogène et R^3 , R^4 et W ont la même signification que dans la formule générale (I), avec des amines de formule générale NR^1R^2H dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre $0^\circ C$ et $50^\circ C$ et éventuellement en présence d'une base telle que, par exemple, la
15 diisopropyléthylamine (Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), 61, 223-227).

Dans le cas particulier où les composés de formule générale (A) sont tels que L et R^3 représentent chacun un atome halogène, les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus sous la forme d'un mélange des 2 isomères de position, mais il est alors possible de les séparer par chromatographie sur colonne de silice dans un éluant
20 approprié.

Alternativement, les composés de formule générale (I) dans lesquels R^3 représente un atome halogène (Hal) peuvent être obtenus, schéma 1bis, à partir des composés de formule générale (I) dans lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène, par exemple par action de N-chlorosuccinimide ou N-bromosuccinimide dans un solvant aprotique tel
25 que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (Paquette et Farley, *J. Org. Chem.* (1967), 32, 2725-2731), par action d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium

ter ueput

- 35 -

- (eau de Javel) dans un solvant tel que l'acide acétique (Jagadeesh et coll., *Synth Commun.* (1998), 28, 3827-3833), par action de Cu(II) (dans un mélange CuCl₂/HgCl₂) en présence d'une quantité catalytique d'iode dans un solvant tel que l'acide acétique à chaud (Thapliyal, *Synth. Commun.* (1998), 28, 1123-1126), par action d'un agent tel que le dichloriodate de benzyltriméthylammonium en présence de NaHCO₃ dans un solvant tel qu'un mélange dichlorométhane / méthanol (Kordik et Reitz, *J. Org. Chem.* (1996), 61, 5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault et coll., *J. Med. Chem.* (1983), 26, 1715-1719).

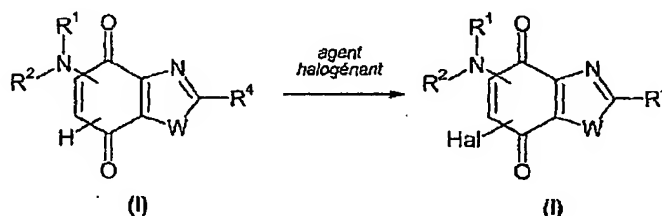


Schéma 1bis

- Alternativement également, les composés de formule générale (I) dans lesquels R³ représente un radical alkoxy ou alkylthio peuvent être obtenus, schéma 1ter, à partir des composés de formule générale (II) dans lesquels R³ représente un atome halogène, par exemple par action d'un alcool de formule générale R^{3'}-OH ou d'un thiol de formule générale R^{3'}-SH (R^{3'} étant tel que R³ = R^{3'}O ou R^{3'}S) dans un solvant tel que l'éthanol anhydre en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine.

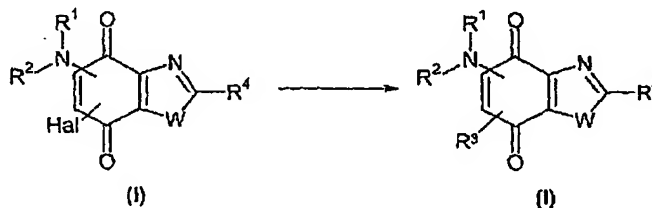


Schéma 1ter

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

Les composés de formule générale (A) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus peuvent être obtenus, schéma 2, à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus et :

- l'un de Q et Q' représente un radical amino ou hydroxyle et l'autre représente un atome d'hydrogène ; ou

- Q et Q' représentent chacun un radical amino ; ou
- Q et Q' représentent chacun un radical hydroxyle ; ou enfin
- Q et Q' représentent chacun un radical méthoxy.

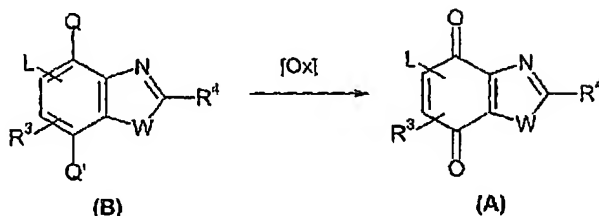


Schéma 2

Dans le cas où les composés de formule générale (B) sont tels que Q et Q' représentent des radicaux méthoxy, les composés de formule générale (A) sont obtenus par traitement par du nitrate de cérium(IV) et d'ammonium (Beneteau et coll., *Eur. J. Med. Chem.* (1999), 34(12), 1053-1060). Dans les autres cas, les composés de formule générale (A) sont obtenus par oxydation des composés de formule générale (B), par exemple par utilisation de FeCl₃ en milieu acide (Antonini et coll., *Heterocycles* (1982), 19(12), 2313-2317) ou de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium). (Ryu et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 461-464), ou par l'utilisation d'un réactif comportant un iode hypervalent tel que le [bis(acétoxy)iode]benzène ou le [bis(trifluoroacétoxy)iode]benzène dans l'acétonitrile aqueux à une température de préférence comprise entre -20 °C et la température ambiante (soit environ 25 °C), et de préférence à environ -5 °C (Kinugawa et coll., *Synthesis*, (1996), 5, 633-636).

Dans le cas particulier où L et R³ représentent des atomes halogènes, les composés de formule générale (A) peuvent être obtenus, schéma 3, par halooxydation des composés de formule générale (B) dans lesquels L et R³ représentent des atomes d'hydrogène et Q et/ou Q' est (sont) choisi(s) parmi un radical amino et un radical hydroxy par action, par exemple, de perchlorate de potassium ou de sodium en milieu acide (Ryu et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999), 9, 1075-1080).

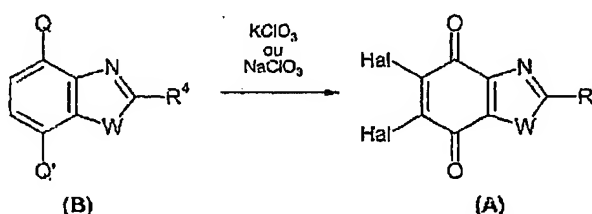


Schéma 3

1er dépôt

- 37 -

Préparation des intermédiaires de formule générale (B)

Certains des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

- 5 S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où Q ou Q' représente un radical amino, les composés de formule générale (B) peuvent notamment être obtenus à partir des dérivés nitro de formule (B.ii) dans lesquels Q ou Q' représente un radical nitro par des méthodes de réduction bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple l'hydrogénation en présence d'un catalyseur palladié ou le traitement par du
- 10 chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. S'ils ne sont pas commerciaux, les composés de formule (B.ii) peuvent eux-mêmes être obtenus à partir des composés de formule générale (B.i) dans lesquels les positions correspondant aux radicaux Q et Q' sont substituées par des atomes d'hydrogène par des méthodes de nitration bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple, le traitement par un mélange d'acide
- 15 nitrique et d'acide sulfurique (cf. le schéma 4 où seul le cas dans lequel les composés de formule générale (B) sont tels que Q = NH₂ et Q' = H est représenté).

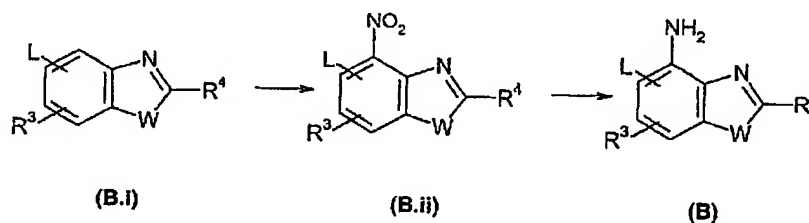


Schéma 4

- Alternativement, les composés de formule générale (B) non commerciaux dans lesquels Q représente un radical amino, Q' un atome d'hydrogène et W un atome d'oxygène, peuvent être obtenus par traitement des tétrahydrobenzoxazoles de formule générale
- 20 (B.vi) par le chlorhydrate d'hydroxylamine pour donner les oximes de formule générale (B.v), eux-mêmes traités par de l'acide polyphosphorique à chaud (cf. Young Kook Koh et coll., *J. Heterocyclic Chem.* (2001), 38, 89-92) pour fournir les composés de formule générale (B). Les composés de formule générale (B.vi) peuvent eux-mêmes être obtenus à partir des 1,3-dicétones cycliques de formule générale (B.viii) tout d'abord
- 25 par conversion en diazodicétones de formule générale (B.vii) par réaction de diazotransfert, par exemple, par action de tosyl azide ou de 4-acétamidobenzènesulfonylazide en présence de triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le chloroforme anhydres (V. V. Popic et coll., *Synthesis* (1991), 3, 195-198) suivie d'une cycloaddition de ces diazodicétones de formule générale

1er dépôt

- 38 -

(B.vii) par des nitriles de formule générale R^4-CN en présence d'un catalyseur de type Rhodium (II) (Y. R. Lee, *Heterocycles* (1998), 48, 875-883) (cf. schéma 4bis).

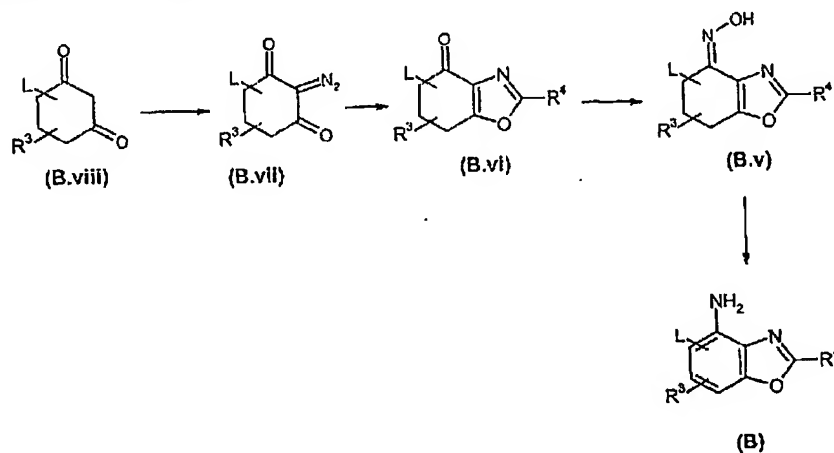


Schéma 4bis

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R^4 représente un radical $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma 5, à partir des composés de formule générale (B.iii) dans lesquels R^4 représente le radical méthyle, que l'on soumet d'abord à une réaction de bromation radicalaire à l'aide de *N*-bromosuccinimide en présence d'un initiateur tel que le 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) ou le dibenzoylperoxyde dans un solvant aprotique tel que le tétrachlorure de carbone (CCl_4) à une température de préférence comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 80 °C et sous irradiation par une lampe UV (Mylari et coll., *J. Med. Chem.* (1991), 34, 108-122), suivie d'une substitution de l'intermédiaire de formule générale (B.iv) par des amines de formule $HNR^{21}R^{22}$ avec R^{21} et R^{22} sont tels que définis ci-dessus.

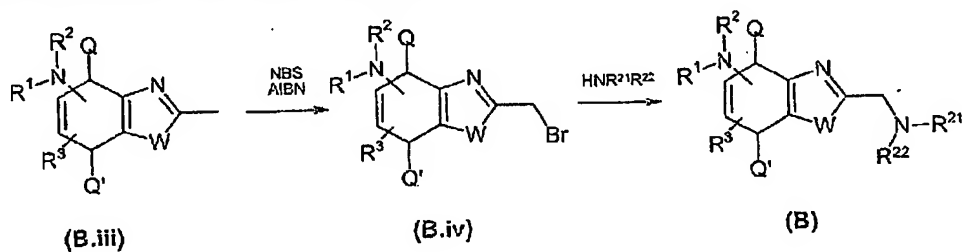


Schéma 5

Alternativement, les composés de formule générale (B) non commerciaux dans lesquels R^4 représente un radical $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ peuvent être obtenus selon la méthode représentée dans le schéma 4 plus haut, à partir des composés de formule générale (B.i)

dans laquelle R^4 représente un radical $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, ceux-ci étant eux-mêmes obtenus à partir des composés de formule générale (B.i) dans laquelle R^4 représente un radical CH_2-Br par substitution par des amines de formule $\text{HNR}^{21}\text{R}^{22}$ avec R^{21} et R^{22} tels que définis ci-dessus. Les composés de formule générale (B.i) dans laquelle R^4 représente un radical CH_2-Br peuvent être obtenus, comme décrit ci-dessus, à partir des composés de formule générale (B.i) dans lesquels R^4 représente le radical méthyle, que l'on soumet à une réaction de bromation radicalaire.

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R^4 représente un radical $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R^4 représente le radical $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, par les méthodes classiques de la synthèse peptidique (M. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)), par exemple dans le tétrahydrofuranne, le dichlorométhane ou le diméthylformamide en présence d'un réactif de couplage tel que le cyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35(23), 4464-4472) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBOP) (Coste et coll., *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 205).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels R^4 représente $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R^4 représente le radical $-\text{CH}_2-\text{COOR}^{18}$ dans lequel R^{18} représente un radical alkyle par hydrolyse de la fonction ester dans des conditions connues de l'homme du métier.

Dans les autres cas, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma 6, à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R^3 et W sont tels que définis ci-dessus et Q ou Q' représente le radical NO_2 par condensation avec l'orthoester de formule générale $\text{R}^4\text{C}(\text{OR})_3$ dans laquelle R est un radical alkyle, par exemple en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que, par exemple, l'acide paratoluènesulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et 200°C et de préférence à environ 110°C (Jenkins et coll., *J. Org. Chem.* (1961), 26, 274) ou encore dans un solvant protique tel que l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25°C) et 80°C et de préférence à environ 60°C (Scott et coll., *Synth. Commun.* (1989), 19, 2921). Un certain nombre d'orthoesters sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels. La préparation d'orthoesters en traitant des composés nitriles variés par du gaz chlorhydrique dans un alcool est connue de l'homme du métier.

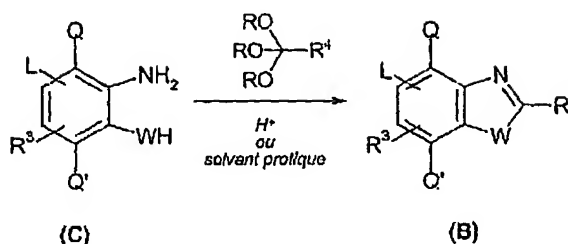


Schéma 6

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus et Q ou Q' représente le radical NO₂ peuvent aussi être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente le radical NO₂ tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène par condensation de ces derniers avec un chlorure d'acide de formule R⁴-COCl sous atmosphère inerte et dans un solvant polaire et légèrement basique tel que la N-méthyl-2-pyrrolidinone (Brembilla et coll., *Synth. Commun* (1990), 20, 3379-3384) ou par condensation de ces derniers avec un acide carboxylique de formule générale R⁴-COOH en présence d'acide polyphosphorique à haute température (Ying-Hung So et coll., *Synth. Commun.* (1998), 28, 4123-4135) ou en présence d'acide borique dans un solvant tel que le xylène au reflux (M. Terashima, *Synthesis* (1982), 6, 484-485).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus et Q ou Q' représente le radical NO₂ peuvent également être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente le radical NO₂ tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène par condensation avec un aldéhyde de formule générale R⁴-CHO puis traitement de la base de Schiff obtenue par un agent oxydant tel que le [bis(acétoxy)iодо]benzène, le chlorure ferrique ou le diméthylsulfoxyde (Racane et coll., *Monatsh. Chem.* (1995), 126(12), 1375-1381) ou par déshydratation par l'acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Katritzky et Fan, *J. Heterocyclic Chem.* (1988), 25, 901-906).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴ et W sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente le radical NO₂ tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène peuvent encore être obtenus à partir des composés de formule générale (C) par condensation avec un nitrile de formule générale R⁴-CN dans un mélange de solvants du type méthanol / acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Nawwar et Shafik, *Collect. Czech Chem. Commun.* (1995), 60(12), 2200-2208).

1er dépôt

- 41 -

Préparation des intermédiaires de formule générale (C)

Certains des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

- 5 Certains composés de formule générale (C) dans lesquels l'un de Q et Q' représente le radical NO₂ tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (D)



(D)

- 10 dans lesquels L, R³, Q et Q' sont tels que définis ci-dessus par réaction, dans le cas où W représente S, avec du sulfure de sodium hydraté à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Katritzky et Fan, *J. Heterocyclic Chem.* (1988), 25, 901-906).

- 15 Enfin, dans le cas particulier où W représente O, les composés de formule générale (C) sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels ou peuvent être synthétisés à partir de tels produits selon des méthodes courantes pour l'homme du métier.

En ce qui concerne les températures auxquelles il est fait référence dans le présent texte, le terme « environ XX °C » indique que la température en question correspond à un intervalle de plus ou moins 10 °C autour de la température de XX °C, et de préférence à un intervalle de plus ou moins 5 °C autour de la température de XX °C.

- 20 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

1er dépôt

- 42 -

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

5 Méthode employée pour la mesure du temps de rétention (t.r.) et du pic moléculaire (MH+)

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (t.r.), exprimé en minutes, déterminé par chromatographie liquide (CL), et leur pic moléculaire (MH+) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une
10 résolution de 0,8 da à 50% de vallée.

Pour les exemples 1 à 65 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : passage d'un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 8,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur
15 pendant 10,5 minutes.

Exemple 1 : 2-méthyl-5-[[2-(4-morpholinyl)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

51,2 µl (0,39 mmol ; 3 équivalents) de 4-(2-aminoéthyl)morpholine sont ajoutés à 27 mg (0,129 mmol) de 5-méthoxy-2-méthyl-4,7-dioxobenzothiazole en solution dans
20 2 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : méthanol à 5% dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,45 (t, 1H, NH) ; 5,49 (s, 1H, CH) ;
25 3,58-3,55 (m, 4H, 2 CH₂) ; 3,26 (t, 2H, CH₂) ; 2,75 (s, 3H, CH₃) ; 2,54 (t, 2H, CH₂) ; 2,42-2,40 (m, 4H, 2 CH₂).

SM-CL : MH+ = 308,25 ; t.r. = 6,89 min.

1er dépôt

- 43 -

Exemple 2 : chlorhydrate de 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

2.1) 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

5 Ce composé est obtenu de façon analogue à celle employée pour le composé de l'exemple 1.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,34 (t, 1H, NH) ; 5,48 (s, 1H, CH) ; 3,24-3,20 (m, 2H, CH₂) ; 2,77 (s, 3H, CH₃) ; 2,47 (m, 2H, CH₂) ; 2,18 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 266,27 ; t.r. = 6,83 min.

10 2.2) chlorhydrate de 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

0,166 g de l'intermédiaire 2.1 sont dissous dans 1,88 ml (1,88 mmol ; 3 éq.) d'une solution molaire d'acide chlorhydrique dans de l'éther et le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'éther éthylique et séché sous pression réduite pour donner un
15 solide rouge foncé. Point de fusion : 138-140 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 10,00 (s, 1H, NH⁺) ; 7,78 (t, 1H, NH) ; 5,68 (s, 1H, CH) ; 3,59-3,55 (m, 2H, CH₂) ; 3,32-3,27 (m, 2H, CH₂) ; 2,85-2,80 (s, 6H, 2 CH₃) ; 2,76 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 266,12 ; t.r. = 6,92 min.

20 Les composés des exemples 3 à 14 sont obtenus de façon analogue à celle employée pour l'exemple 1.

Exemple 3 : 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 322,33 ; t.r. = 7,36 min.

25 **Exemple 4 : 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,62 (t, 1H, NH) ; 5,45 (s, 1H, CH) ; 3,07-3,06 (m, 2H, CH₂) ; 2,74 (s, 3H, CH₃) ; 2,29-2,30 (m, 2H, CH₂) ; 2,27 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,93 (s, 6H, 2 CH₃).

30 LC-MS : MH⁺ = 308,32 ; t.r. = 7,16 min.

1er dépôt

- 44 -

Exemple 5 : 2-méthyl-5-[[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,14 (t, 1H, NH) ; 5,46 (s, 1H, CH) ;
3,25-3,26 (m, 2H, CH₂) ; 3,21-3,19 (m, 2H, CH₂) ; 2,74 (s, 3H, CH₃) ;
5 2,49-2,48 (m, 2H, CH₂) ; 2,37-2,32 (m, 6H, 3CH₂) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ;
1,72 (t, 2H, CH₂).

SM-CL : MH⁺ = 335,34 ; t.r. = 6,87 min.

Exemple 6 : 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 307,32 ; t.r. = 11,45 min.

10 **Exemple 7 : 5-[(1-adamantylméthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

SM-CL : MH⁺ = 343,31 ; t.r. = 11,73 min.

Exemple 8 : 2-méthyl-5-[(2-thiényméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 291,16 ; t.r. = 9,24 min.

15 **Exemple 9 : 5-[(3-chlorobenzyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

SM-CL : MH⁺ = 319,24 ; t.r. = 9,95 min.

Exemple 10 : 2-méthyl-5-[(4-pyridinylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 286,13 ; t.r. = 6,97 min.

20 **Exemple 11 : 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

SM-CL : MH⁺ = 237,16 ; t.r. = 8,74 min.

Exemple 12 : 5-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 303,17 ; t.r. = 7,07 min.

1er dépôt

- 45 -

Exemple 13 : 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl} benzènesulfonamide :

SM-CL : MH+ = 378,10 ; t.r. = 8,31 min.

Exemple 14 : 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

5 SM-CL : MH+ = 354,19 ; t.r. = 7,53 min.

Exemple 15 : 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

15.1) 2-éthyl-4-nitro-1,3-benzoxazole :

Un mélange de 2-amino-3-nitrophénol (1 éq.), de triéthyl orthopropionate (2 éq.) et d'acide *p*-toluènesulfonique (en quantité catalytique) est agité à 110 °C jusqu'à
10 disparition de l'aminophénol vérifiée par chromatographie sur couche mince (2 h). Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris au toluène et évaporé sous vide puis traité à l'isopropanol. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'isopropanol et de l'isopentane, puis séché sous pression réduite pour donner un solide brun-violet.

15 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,15 (dd, 2H) ; 7,58 (t, 1H) ; 3,06 (q, 2H) ; 1,38 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 193,02 ; t.r. = 9,23 min.

15.2) 2-éthyl-1,3-benzoxazol-4-amine :

Le 2-éthyl-4-nitro-1,3-benzoxazole est hydrogéné sous une pression de 8 bars en
20 présence de charbon palladié à 10% (0,01 éq.) en employant du méthanol comme solvant. Le catalyseur est séparé par filtration et le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther éthylique pour donner un solide violet-pâle qui est recueilli par filtration et séché. Point de fusion : 46 °C.

25 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 6,97 (t, 1H) ; 6,72 (d, 1H) ; 6,47, d, 1H) ; 5,45 (s, 2H) ; 2,87 (q, 2H) ; 1,32 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 162,99 ; t.r. = 8,72 min.

15.3) 2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Une solution de [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (2,2 éq.) dans un mélange
30 d'acétonitrile et d'eau (80/20) est ajouté au goutte-à-goutte à une solution de 2-éthyl-1,3-benzoxazol-4-amine (1 éq.) dans un même mélange acétonitrile/eau maintenue à -5 °C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait au

1er dépôt

- 46 -

dichlorométhane. La phase organique résultante est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée pour donner une pâte brune. Une purification par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice donne, après reprise dans de l'éther diisopropylique, un solide cristallin jaune. Point de fusion : 99 °C.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 6,75 (dd, 2H) ; 2,99 (q, 2H) ; 1,45 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 177,83 ; t.r. = 8,29 min.

15.4) *5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione* :

Un mélange de 2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione (1 éq) et d'aniline (1,1 éq.) dans de l'éthanol est maintenu sous agitation pendant 1 heure. Le milieu réactionnel tourne au violet foncé. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point de fusion : 200 °C.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 9,38 (s, 1H) ; 7,44 (t, 2H) ; 7,36 (d, 2H) ; 7,22 (t, 1H) ; 5,69 (s ; 1H) ; 2,94 (q, 2H) ; 1,29 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 269,11 ; t.r. = 9,76 min.

15 **Exemple 16 : 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Une solution de 5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione (1 éq.) dans l'acide acétique est traitée par du *N*-chlorosuccinimide (1,1 éq.) à température ambiante. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures avant d'être concentré, repris dans de l'éthanol et concentré de nouveau. Le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point de fusion : 159 °C.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 9,39 (s, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 7,11 (m, 3H) ; 2,96 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 303,01 ; t.r. = 10,28 min.

25 **Exemple 17 : 2-éthyl-5-[(4-fluorophényl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, la 4-fluoroaniline remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape. Point de fusion : 232 °C.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 9,38 (s, 1H) ; 7,37 (t, 2H) ; 7,26 (t, 2H) ; 5,57 (s, 1H) ; 2,93 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 287,09 ; t.r. = 9,88 min.

1er dépôt

- 47. -

Les composés des exemples 18 à 31 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 1.

Exemple 18 : 5-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 253,20 ; t.r. = 8,00 min.

5 **Exemple 19 : 2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,45 (m, 1H, NH) ; 5,47 (s, 1H, CH) ; 3,28-3,23 (m, 2H, CH₂) ; 2,75 (s, 3H, CH₃) ; 2,66-2,63 (m, 2H, CH₂) ; 2,48-2,49 (m, 4H, 2CH₂) ; 1,68-1,67 (m, 4H, 2CH₂).

10 SM-CL : MH⁺ = 292,13 ; t.r. = 7,11 min.

Exemple 20 : 2-méthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 306,24 ; t.r. = 7,22 min.

15 **Exemple 21 : 5-[[2-(diisopropylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

SM-CL : MH⁺ = 322,33 ; t.r. = 7,37 min.

Exemple 22 : 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 354,28 ; t.r. = 7,70 min.

20 **Exemple 23 : 5-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

SM-CL : MH⁺ = 280,15 ; t.r. = 7,01 min.

Exemple 24 : 2-méthyl-5-[[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

25 SM-CL : MH⁺ = 306,30 ; t.r. = 7,23 min.

1er dépôt

- 48 -

Exemple 25 : 2-méthyl-5-[[3-(2-méthylpipéridin-1-yl)propyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 334,29 ; t.r. = 7,38 min.

Exemple 26 : 5-[[4-(diméthylamino)butyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 294,16 ; t.r. = 7,11 min.

Exemple 27 : 5-[[5-(diméthylamino)pentyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 308,16 ; t.r. = 7,22 min.

Exemple 28 : 5-(2,3-dihydro-1H-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH+ = 311,26 ; t.r. = 10,16 min.

Exemple 29 : 5-(benzyl[2-(diméthylamino)éthyl]amino)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

15 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,37-7,28 (m, 5H, H arom.) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 4,57 (s, 2H, CH₂) ; 3,71-3,68 (m, 2H, CH₂) ; 2,75 (s, 3H, CH₃) ; 2,39-2,37 (m, 2H, CH₂) ; 1,95 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-CL : MH+ = 365,10 ; t.r. = 7,70 min.

Exemple 30 : méthyl{3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]propyl}carbamate de *tert*-butyle :

20 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,75 (m, 1H, NH) ; 5,45 (s, 1H, CH) ; 3,22-3,18 (m, 2H, CH₂) ; 3,15-3,12 (m, 2H, CH₂) ; 2,76 (m, 3H, CH₃) ; 2,75 (s, 3H, CH₃) ; 1,78-1,75 (m, 2H, CH₂) ; 1,35 (m, 9H, 3 CH₃).

SM-CL : MH+ = 366,15 ; t.r. = 9,61 min.

Exemple 31 : 3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]propylcarbamate de *tert*-butyle :

25 SM-CL : MH+ = 352,22 ; t.r. = 9,09 min.

Exemple 32 : chlorhydrate de 2-méthyl-5-[[3-(méthylamino)propyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

25 mg (68,5 μ mol) du composé de l'exemple 30 sont mis en suspension dans 10 ml de diéthyléther. 4 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique dans de l'éther sont
5 ajoutés puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'éther puis séché sous pression réduite pour donner un solide brun-rouge.

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 8,61 (m, 2H, NH_2^+) ; 7,84-7,81 (m, 1H, NH) ;
5,55 (s, 1H, CH) ; 3,29-3,24 (m, 2H, CH_2) ; 2,91-2,88 (m, 2H, CH_2) ; 2,75 (s, 3H, CH_3) ;
10 2,53-2,52 (m, 3H, CH_3) ; 1,89-1,86 (m, 2H, CH_2).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 266,06$; t.r. = 7,04 min.

Exemple 33 : 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

20 mg (57 μ mol) du composé de l'exemple 30 sont mis en suspension dans 10 ml de diéthyléther. 840 μ l d'une solution molaire d'acide chlorhydrique dans de l'éther sont
15 ajoutés puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'éther puis séché sous pression réduite pour donner un solide brun-rouge.

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 7,84-7,78 (m, 3H, NH, NH_2) ; 5,56 (s, 1H, CH) ;
3,28-3,23 (m, 2H, CH_2) ; 2,86-2,81 (m, 2H, CH_2) ; 2,75 (s, 3H, CH_3) ;
20 1,85-1,82 (m, 2H, CH_2).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 280,15$; t.r. = 7,01 min.

Exemple 34 : 6-chloro-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

58,6 mg (0,22 mmol) d'intermédiaire 2.1 sont mis en solution dans 5 ml d'acide
25 acétique. 32,5 mg (0,24 mmol ; 1,1 éq.) de *N*-chlorosuccinimide sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) et le produit attendu est obtenu, après reprise dans de l'éther éthylique, sous forme d'une poudre violette.

30 RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 7,31 (m, 1H, NH) ; 3,79-3,74 (m, 2H, CH_2) ;
2,75 (s, 3H, CH_3) ; 2,47-2,44 (m, 2H, CH_2) ; 2,13 (s, 6H, 2 CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 300,09$; t.r. = 7,17 min.

Exemple 35 : 6-bromo-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

102 mg (0,38 mmol) d'intermédiaire 2.1 sont mis en solution dans 10 ml d'acide acétique. 77,3 mg (0,43 mmol ; 1,1 éq.) de *N*-bromosuccinimide sont ajoutés et le
5 mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) et le produit attendu est obtenu, après reprise dans de l'éther éthylique, sous forme d'une poudre violette.
RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,24 (m, 1H, NH) ; 3,78-3,74 (m, 2H, CH₂) ;
10 2,75 (s, 3H, CH₃) ; 2,45-2,42 (m, 2H, CH₂) ; 2,11 (s, 6H, 2 CH₃).
SM-CL : MH⁺ = 343,97 ; t.r. = 7,22 min.

Exemple 36 : 6-(butylthio)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

A 33 mg (96 μmol) du composé de l'exemple 35 en solution dans 4 ml d'éthanol anhydre sont ajoutés 20 μl (0,115 mmol ; 1,2 éq.) de diisopropyléthylamine et
15 16 μl (0,154 mmol ; 1,6 éq.) de butanethiol. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 heures à 60 °C, puis après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5) et le produit attendu est obtenu, après reprise
20 dans de l'éther éthylique, sous forme d'une poudre violette.
RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,56 (m, 1H, NH) ; 3,84-3,83 (m, 2H, CH₂) ; 2,75 (s, 3H, CH₃) ; 2,64-2,60 (t, 2H, CH₂) ; 2,45-2,42 (m, 2H, CH₂) ; 2,20 (s, 6H, 2 CH₃) ; 1,44-1,46 (m, 2H, CH₂) ; 1,37-1,33 (m, 2H, CH₂) ; 0,85-0,82 (t, 3H, CH₃).

Exemple 37 : 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

37.1) 2-(bromométhyl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole :

2,58 g (14,5 mmol ; 1,3 éq.) de *N*-bromosuccinimide et une pointe de spatule d'aza-bis-isobutyronitrile sont ajoutés à 2 g (11,16 mmol) de 2-méthyl-5-méthoxy-
30 1,3-benzothiazole en solution dans 25 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux sous irradiation pendant 6 heures, avec ajout d'une pointe de spatule d'aza-bis-isobutyronitrile toutes les 2 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble formé est filtré, le solvant est évaporé sous pression

1er dépôt

- 51 -

réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 1/4). Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,98-7,96 (m, 1H, H arom.) ; 7,54-7,53 (m, 1H, H arom.) ; 7,13-7,10 (m, 1H, H arom.) ; 5,09 (s, 2H, CH₂) ; 3,84 (s, 3H, CH₃).

5 SM-CL : MH⁺ = 258,38 ; t.r. = 10,36 min.

37.2) 5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole :

678 µl de diisopropyléthylamine (3,9 mmol ; 2 éq.) sont ajoutés à 0,5 g de l'intermédiaire 37.1 en solution dans 20 ml de toluène anhydre. 187 µl (2,14 mmol ; 1,1 éq.) de morpholine et une pointe de spatule d'iodure de sodium sont ajoutés à la solution précédente, puis le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 80 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau (3 fois 20 ml), puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 1/1) permet d'obtenir le produit attendu sous forme d'un solide beige.

15 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,91-7,89 (m, 1H, H arom.) ; 7,47-7,46 (m, 1H, H arom.) ; 7,05-7,02 (m, 1H, H arom.) ; 3,92 (s, 2H, CH₂) ; 3,82 (s, 3H, CH₃) ; 3,63-3,61 (m, 4H, 2CH₂) ; 2,56-2,53 (m, 4H, 2CH₂).

SM-CL : MH⁺ = 265,10 ; t.r. = 7,55 min.

37.3) 5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylméthyl)-4-nitro-1,3-benzothiazole :

20 84 mg (0,83 mmol ; 1,2 éq.) de nitrate de potassium sont ajoutés par portions à une solution à 0 °C de 0,2 g (0,76 mmol) d'intermédiaire 37.2 dans 0,7 ml d'acide sulfurique concentré. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures, neutralisé par addition d'une solution aqueuse de soude 10M puis extrait par 3 fois 50 ml de dichlorométhane. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée, puis purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane 1/1). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune.

25 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,26-8,24 (m, 1H, H arom.) ; 7,48-7,46 (m, 1H, H arom.) ; 3,98-3,96 (2s, 5H, CH₃, CH₂) ; 3,63-3,61 (m, 4H, 2CH₂) ; 2,59-2,56 (m, 4H, 2CH₂).

30 SM-CL : MH⁺ = 310,11 ; t.r. = 8,03 min.

37.4) 5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazol-4-amine :

0,93 g (4,11 mmol ; 5 éq.) de chlorure d'étain sont ajoutés à une solution de 0,254 g (0,822 mmol) d'intermédiaire 37.3 dans 7 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le

1er dépôt

- 52 -

mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 heures à 70 °C. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué par addition de 20 ml d'acétate d'éthyle, puis neutralisé par une solution saturée en NaHCO₃ et enfin lavé par 3 fois 20 ml d'eau. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées pour fournir le produit attendu sous forme d'une poudre beige.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,12-7,10 (m, 1H, H arom.) ; 7,02-7,00 (m, 1H, H arom.) ; 5,04 (s, 2H, NH₂) ; 3,88 (s, 2H, CH₂) ; 3,81 (s, 3H, CH₃) ; 3,63-3,60 (m, 4H, 2 CH₂) ; 2,55-2,52 (m, 4H, 2CH₂).
SM-CL : MH⁺ = 280,11 ; t.r. = 7,29 min.

37.5) 5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Une solution de 84 mg (0,31 mmol ; 1,8 éq.) de sel de Frémy, dissous dans 14 ml d'une solution tampon (0,3M) d'hydrogénophosphate de sodium, est ajoutée à 0,0483 mg (0,17 mmol) d'intermédiaire 37.4 en solution dans 10 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante, puis extrait par 3 fois 30 ml de dichlorométhane, les phases organiques étant ensuite lavées avec 2 fois 20 ml d'eau. Les phases organiques sont ensuite regroupées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane 1/1) et le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune.

SM-CL : MH⁺ = 295,06 ; t.r. = 7,11 min.

37.6) 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 1, l'intermédiaire 37.5 remplaçant le 5-méthoxy-2-méthyl-4,7-dioxobenzothiazole.

SM-CL : MH⁺ = 351,38 ; t.r. = 3,07 min.

Exemple 38 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-[(4-phénylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 37, la N-phénylpipérazine remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

SM-CL : MH⁺ = 426,18 ; t.r. = 7,39 min.

er dépôt

- 53 -

Exemple 39 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 37, la pipéridine remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

5 SM-CL : MH⁺ = 349,13 ; t.r. = 2,82 min.

Les composés des exemples 40 à 52 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 15, les amines primaires ou secondaires adéquates remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape.

Exemple 40 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Point de fusion : 123 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,39 (t, 1H, NH) ; 5,30 (s, 1H, CH) ; 3,30-3,31 (m, 2H, CH₂) ; 3,24-3,20 (m, 2H, CH₂) ; 2,95-2,88 (q, 2H, CH₂) ; 2,17 (s, 6H, 2 CH₃) ; 1,30 (t, 3H, CH₃).

15 SM-CL : MH⁺ = 264,13 ; t.r. = 7,02 min.

Exemple 41 : 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)(méthyl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle :

Point de fusion : 135 °C.

20 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,82 (t, 1H, NH) ; 5,36 (s, 1H, CH) ; 3,38-3,36 (m, 2H, CH₂) ; 3,30-3,27 (m, 2H, CH₂) ; 2,93-2,88 (q, 2H, CH₂) ; 2,79 (s, 3H, CH₃) ; 1,37-1,26 (m, 12H, 4 CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 350,14 ; t.r. = 9,72 min.

Exemple 42 : 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle :

25 Point de fusion : 173 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,73 (t, 1H, NH) ; 6,97 (t, 1H, NH) ; 5,36 (s, 1H, CH) ; 3,20-3,17 (m, 2H, CH₂) ; 3,15-3,12 (m, 2H, CH₂) ; 2,93-2,88 (q, 2H, CH₂) ; 1,36 (s, 9H, 3CH₃) ; 1,28 (t, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 336,23 ; t.r. = 9,24 min.

1er depot

- 54 -

Exemple 43 : 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Point de fusion : 101 °C.

5 RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,09 (t, 1H, NH) ; 5,28 (s, 1H, CH) ;
3,21-3,16 (m, 2H, CH₂) ; 2,93-2,88 (q, 2H, CH₂) ; 2,28-2,25 (m, 2H, CH₂) ;
2,13 (s, 6H, 2 CH₃) ; 1,71-1,67 (m, 2H, CH₂) ; 1,28 (t, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 278,19 ; t.r. = 7,09 min.**Exemple 44 : 2-éthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

10 Point de fusion : 121 °C.

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,11 (t, 1H, NH) ; 5,24 (s, 1H, CH) ;
3,19-3,17 (m, 2H, CH₂) ; 2,95-2,93 (m, 1H, CH) ; 2,92-2,87 (q, 2H, CH₂) ;
2,21 (s, 3H, CH₃) ; 2,16-2,05 (m, 2H, CH₂) ; 1,88-1,84 (m, 2H, CH₂) ;
1,63-1,57 (m, 4H, 2 CH₂) ; 1,28 (t, 3H, CH₃).

15 SM-CL : MH⁺ = 304,20 ; t.r. = 7,20 min.**Exemple 45 : 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

20 RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,06 (t, 1H, NH) ; 5,28 (s, 1H, CH) ;
3,17-3,12 (m, 2H, CH₂) ; 2,93-2,88 (q, 2H, CH₂) ; 2,22-2,19 (m, 2H, CH₂) ;
2,11 (s, 6H, 2CH₃) ; 1,61-1,56 (m, 2H, CH₂) ; 1,46-1,42 (m, 2H, CH₂) ; 1,28 (t, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 292,20 ; t.r. = 7,10 min.**Exemple 46 : 2-éthyl-5-{{(4-pyrrolidin-1-yl)butyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

25 Point de fusion : 102 °C.

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,95 (t, 1H, NH) ; 5,28 (s, 1H, CH) ;
3,17-3,13 (m, 2H, CH₂) ; 2,93-2,87 (q, 2H, CH₂) ; 2,41-2,37 (m, 6H, 3CH₂) ;
1,63-1,58 (m, 2H, CH₂) ; 1,49-1,45 (m, 2H, CH₂) ; 1,28 (t, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 318,20 ; t.r. = 7,30 min.

1er dépôt

- 55 -

Exemple 47 : 5-[[5-(diméthylamino)pentyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,83 (t, 1H, NH) ; 5,27 (s, 1H, CH) ; 3,17-3,13 (m, 2H, CH₂) ; 2,93-2,87 (q, 2H, CH₂) ; 2,18-2,14 (m, 2H, CH₂) ; 2,09 (s, 6H, 2CH₃) ;
5 1,58-1,54 (m, 2H, CH₂) ; 1,41-1,38 (m, 2H, CH₂) ; 1,28 (t, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 306,20 ; t.r. = 7,30 min.

Exemple 48 : 5-[[6-(diméthylamino)hexyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 320,20 ; t.r. = 7,50 min.

10 **Exemple 49 : 2-éthyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

SM-CL : MH⁺ = 276,10 ; t.r. = 7,10 min.

Exemple 50 : 2-éthyl-5-[(1-éthylhexyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 305,20 ; t.r. = 11,50 min.

Exemple 51 : 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

15 SM-CL : MH⁺ = 289,20 ; t.r. = 10,40 min.

Exemple 52 : 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 263,10 ; t.r. = 8,60 min.

Exemple 53 : 6-chloro-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

20 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 34, le composé de l'exemple 40 remplaçant l'intermédiaire 2.1. Point de fusion : 110°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,35 (t, 1H, NH) ; 3,78-3,74 (m, 2H, CH₂) ; 2,94-2,89 (q, 2H, CH₂) ; 2,48-2,45 (m, 2H, CH₂) ; 2,15 (s, 6H, 2CH₃) ; 1,28 (t, 3H, CH₃).

25 SM-CL : MH⁺ = 298,10 ; t.r. = 7,20 min.

1er dépôt

- 56 -

Exemple 54 : 6-bromo-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 35, le composé de l'exemple 40 remplaçant l'intermédiaire 2.1.

5 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,27 (t, 1H, NH) ; 3,78-3,74 (m, 2H, CH₂) ; 2,94-2,89 (q, 2H, CH₂) ; 2,46-2,43 (m, 2H, CH₂) ; 2,13 (s, 6H, 2 CH₃) ; 1,26 (t, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 342,00 ; t.r. = 7,30 min.

Exemple 55 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

55.1) 2-diazo-5-méthylcyclohexane-1,3-dione :

A une solution de 5 g (39,6 mmol) de 5-méthylcyclohexane-1,3-dione dans 100 ml de dichlorométhane, on ajoute 12,25 ml (87,2 mmol ; 2,2 éq.) de triéthylamine et 8,57 g (35,67 mmol ; 0,9 éq.) de 4-acétamidobenzenesulfonylazide. Le mélange réactionnel est agité pendant 75 min à température ambiante, puis refroidi à 0 °C et filtré sur un lit de silice. Après concentration sous pression réduite, la solution est lavée avec 3 fois 50 ml d'eau. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées. Le solide résultant est repris dans de l'éther éthylique puis filtré et séché sous pression réduite. Il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

20 SM-CL : MH⁺ = 153,49 ; t.r. = 7,21 min.

55.2) 2-éthyl-6-méthyl-6,7-dihydro-1,3-benzoxazol-4(5H)-one :

A une solution de 4,9 g (32,2 mmol) d'intermédiaire 55.1 dans 50 ml de propionitrile, on ajoute 285 mg (0,644 mmol ; 0,02 éq.) d'acétate de rhodium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation sous atmosphère inerte d'argon à 60 °C pendant 2 heures. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 1/1). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune.

25 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 3,02-2,97 (m, 1H, CH) ; 2,80-2,74 (q, 2H, CH₂) ; 2,68-2,61 (m, 1H, CH₂) ; 2,44-2,39 (m, 2H, CH₂) ; 2,34-2,30 (m, 1H, CH₂) ; 1,23 (t, 3H, CH₃) ; 1,08 (s, 3H, CH₃).

30 SM-CL : MH⁺ = 180,25 ; t.r. = 8,55 min.

1er dépôt

- 57 -

55.3) *oxime de (4E)-2-éthyl-6-méthyl-6,7-dihydro-1,3-benzoxazol-4(5H)-one* :

A une solution de 1,39 g (7,76 mmol) d'intermédiaire 55.2 dans 200 ml de méthanol, on ajoute 647 mg (9,31 mmol ; 1,2 éq.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 764 mg (9,31 mmol ; 1,2 éq.) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 90 min au reflux du méthanol, puis le solvant est évaporé, le résidu est repris dans 50 ml d'eau puis neutralisé à l'aide d'une solution saturée en NaHCO_3 . Le produit attendu est extrait par 2 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle puis lavé par 2 fois avec 30 ml d'eau. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit souhaité est obtenu sous forme d'un solide jaune 10 foncé, utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

SM-CL : $\text{MH}^+ = 195,09$; t.r. = 8,73 min.

55.4) *2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazol-4-amine* :

1,45 g (7,46 mmol) d'intermédiaire 55.3 sont dissous dans 25 g d'acide polyphosphorique. Après 1 heure d'agitation à 140 °C, la solution est hydrolysée par 15 addition d'eau glacée, puis neutralisée par une solution aqueuse de soude à 50%. Le produit obtenu est extrait avec du dichlorométhane, et la phase organique est lavée par 3 fois avec 25 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit souhaité est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol 98/2).

20 SM-CL : $\text{MH}^+ = 177,21$; t.r. = 9,12 min.

55.5) *2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione* :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.3 de l'exemple 15, l'intermédiaire 55.4 remplaçant l'intermédiaire 15.2.

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 6,71 (s, 1H, CH) ; 2,98-2,93 (q, 2H, CH_2) ; 25 2,03 (s, 3H, CH_3) ; 1,30 (t, 3H, CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 192,06$; t.r. = 8,93 min.

55.6) *5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione* :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.4 de l'exemple 15, l'intermédiaire 55.5 remplaçant l'intermédiaire 15.3 et la 30 *N,N*-diméthyléthylènediamine remplaçant l'aniline. Point de fusion : 135 °C.

1er dépôt

- 58 -

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 6,63 (t, 1H, NH); 3,62-3,58 (m, 2H, CH₂); 2,92-2,86 (q, 2H, CH₂); 2,44-2,41 (m, 2H, CH₂); 2,14 (s, 6H, 2 CH₃); 1,97 (s, 3H, CH₃); 1,27 (t, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 278,12 ; t.r. = 7,27 min.

5 **Exemple 56 : 2-cyclopropyl-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 55, la cyclohexane-1,3-dione remplaçant la 5-méthylcyclohexane-1,3-dione dans la première étape et le cyclopropanecarbonitrile remplaçant le propionitrile dans la deuxième étape.

10 Point de fusion : 155 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,35 (t, 1H, NH); 5,27 (s, 1H, CH); 3,23-3,18 (m, 2H, CH₂); 2,49-2,46 (m, 2H, CH₂); 2,28-2,25 (m, 1H, CH); 2,17 (s, 6H, 2 CH₃); 1,18-1,07 (m, 4H, 2 CH₂).

SM-CL : MH⁺ = 276,10 ; t.r. = 7,10 min.

15 **Exemple 57 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, l'orthobenzoate de triméthyle remplaçant l'orthopropionate de triéthyle dans la première étape et la *N,N*-diméthyléthylènediamine remplaçant l'aniline dans la

20 quatrième et dernière étape. Point de fusion : 147 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8,15-8,08 (m, 2H, H arom.); 7,70-7,61 (m, 3H, H arom.); 7,33 (t, 1H, NH); 5,38 (s, 1H, CH); 3,26-3,21 (m, 4H, 2 CH₂); 2,19 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 312,20 ; t.r. = 7,70 min.

25 **Exemple 58 : 5-[[6-(diméthylamino)hexyl]amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, l'orthobenzoate de triméthyle remplaçant l'orthopropionate de triéthyle dans la première étape et la 6-(diméthylamino)hexylamine remplaçant l'aniline dans la

30 quatrième et dernière étape.

SM-CL : MH⁺ = 368,20 ; t.r. = 8,10 min.

1er dépôt

- 59 -

Exemple 59 : 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, l'orthobenzoate de triméthyle remplaçant l'orthopropionate de triéthyle dans la première étape et la 2-éthylhexylamine remplaçant l'aniline dans la quatrième et
5 dernière étape.

SM-CL : MH⁺ = 353,20 ; t.r. = 12,50 min.

Exemple 60 : 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**60.1) 2-(2,6-difluorophényl)-4-nitro-1,3-benzoxazole :**

10 A une solution de 5 g (32,4 mmol) de 2-amino-3-nitrophénol et de 5,12 g (32,4 mmol ; 1 équ.) d'acide 2,6-difluorobenzoïque dans 50 ml de xylène, on ajoute 2 g (32,4 mmol ; 1 équ.) d'acide borique. Le mélange est chauffé au reflux du xylène pendant 8 heures avec élimination de l'eau formée par un Dean-Stark. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle et neutralisé par
15 une solution aqueuse de soude à 10%. La phase organique est lavée par 3 fois avec 50 ml d'eau puis avec une solution saturée en NaCl avant d'être séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le 2-(2,6-difluorophényl)-4-nitro-1,3-benzoxazole est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

SM-CL : MH⁺ = 277,00 ; t.r. = 10,45 min.

20 60.2) 2-(2,6-difluorophényl)-1,3-benzoxazol-4-amine :

A une solution de 3,5 g (12,7 mmol) de 2-(2,6-difluorophényl)-4-nitro-1,3-benzoxazole dans 60 ml d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute 14,3 g (63,5 mmol ; 5 équ.) de chlorure d'étain. Le mélange est agité pendant 2 heures à 60 °C, puis, après retour à température ambiante et addition de 100 ml d'eau, est neutralisé par
25 une solution aqueuse de soude à 50%. Le précipité formé est filtré sur lit de Célite et lavé avec de l'éthanol. La solution résultante est concentrée sous pression réduite, puis le produit souhaité est extrait par 3 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées par 2 fois avec 30 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite.
30 La 2-(2,6-difluorophényl)-1,3-benzoxazol-4-amine est utilisée sans autre purification dans l'étape suivante.

SM-CL : MH⁺ = 247,08 ; t.r. = 10,02 min.

1er dépôt

- 60 -

60.3) 2-(2,6-difluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.3 de l'exemple 15, l'intermédiaire 60.2 remplaçant l'intermédiaire 15.2. Le produit attendu est obtenu sous forme de cristaux jaunes.

5 SM-CL : MH⁺ = 261,93 ; t.r. = 9,62 min.

60.4) 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.4 de l'exemple 15, l'intermédiaire 60.3 remplaçant l'intermédiaire 15.3 et la

10 (2-aminoéthyl)pyrrolidine remplaçant l'aniline. Point de fusion : 150 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,78-7,76 (m, 1H, H arom.) ; 7,43-7,37 (m, 2H, H arom.) ; 5,41 (s, 1H, CH) ; 3,38-3,36 (m, 2H, CH₂) ; 3,28-3,26 (m, 4H, 2 CH₂) ; 2,68-2,64 (m, 2H, CH₂) ; 1,70-1,67 (m, 4H, 2 CH₂).

SM-CL : MH⁺ = 373,99 ; t.r. = 7,76 min.

15 *Les composés des exemples 61 à 65 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 60.*

Exemple 61 : 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,91-7,89 (d, 2H, H arom.) ; 6,83-6,81 (d, 2H, H arom.) ; 5,29 (s, 1H, CH) ; 3,47-3,42 (m, 4H, 2 CH₂) ; 3,41-3,38 (m, 2H, CH₂) ; 3,25-3,21 (m, 2H, CH₂) ; 2,19 (s, 6H, 2 CH₃) ; 1,12 (t, 6H, 2 CH₃).

20

SM-CL : MH⁺ = 383,20 ; t.r. = 8,30 min.

Exemple 62 : 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,91-7,88 (d, 2H, H arom.) ; 6,83-6,81 (d, 2H, H arom.) ; 5,29 (s, 1H, CH) ; 3,47-3,42 (m, 4H, 2 CH₂) ; 3,37-3,35 (m, 2H, CH₂) ; 3,26-3,23 (m, 4H, 2 CH₂) ; 2,66 (t, 2H, CH₂) ; 1,70-1,68 (m, 4H, 2 CH₂) ; 1,14 (t, 6H, 2 CH₃).

25

SM-CL : MH⁺ = 409,10 ; t.r. = 8,40 min.

1er dépôt

- 61 -

Exemple 63 : 2-(4-chlorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Point de fusion : 169 °C.

SM-CL : MH⁺ = 346,20 ; t.r. = 8,10 min.

5 **Exemple 64 : 2-(4-chlorophényl)-5-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

SM-CL : MH⁺ = 360,10 ; t.r. = 8,10 min.

Exemple 65 : 2-(4-chlorophényl)-5-[[4-(diméthylamino)butyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

10 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,13-7,09 (m, 2H, H arom.) ; 7,70-7,67 (m, 2H, H arom.) ; 5,36 (s, 1H, CH) ; 3,18-3,15 (m, 2H, CH₂) ; 2,25-2,21 (m, 2H, CH₂) ; 2,13 (s, 6H, 2 CH₃) ; 1,62-1,58 (m, 2H, CH₂) ; 1,48-1,44 (m, 2H, CH₂).

SM-CL : MH⁺ = 374,10 ; t.r. = 8,20 min.

Etude pharmacologique des composés de l'invention

15 **Protocoles des tests**

i) Mesure de l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25C purifiée

L'activité phosphatase de la protéine MBP-Cdc25C est évaluée par la déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en 3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme recombinante cdc25. La préparation de la protéine de fusion MBP-cdc25C est décrite dans la demande de brevet PCT WO 01/44467.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50 µl. La protéine MBP-Cdc25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon d'élution suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 µM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ;

1er dépôt

- 62 -

20% glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40 μ M. La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500 μ M finale (préparée extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100% (Sigma #M2629)). Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la fluorescence mesurée à DO 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50% la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de régression linéaire.

ii) Mesure de l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45 :

La mesure de l'activité tyrosine phosphatase de CD45 est basée sur la déphosphorylation par CD45 du peptide pp60^{c-src}. Seul le domaine cytoplasmique de l'enzyme purifiée humaine CD45 (acides aminés 584 à 1281, poids moléculaire = 95 kDa) exprimé dans un système d'expression chez la levure est utilisé pour la mesure. Le substrat est un peptide synthétique basé sur la séquence du domaine régulateur négatif de pp60^{c-src}. Le phosphate libéré est mesuré par un réactif du type vert de malachite.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits avec un volume final de 20 μ l. Le substrat pp60^{c-src} (P-301, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est dilué à la concentration de 925 μ M dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Hépès pH 7,2 ; 1 mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 0,05% de surfactant NP-40. La concentration finale de substrat est de 185 μ M. Les produits candidats sont testés en gamme de concentrations décroissantes à partir de 160 μ M. La réaction est initiée par l'ajout de CD45 (SE-135, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) à 15 U/ μ l (1 U = 1 pmol/min) dilué en tampon de réaction. La concentration finale d'enzyme est de 1,75 U/ μ l. Après une incubation de 1 heure à 30 °C, le réactif BIOMOL Green (AK-111, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est ajouté sous un volume de 50 μ l / puits. Après 20 à 30 min pendant lesquelles la couleur se développe, l'absorbance à 620 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50 % la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes.

iii) Caractérisation de l'activité anti-proliférative :

A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment.

er depot

- 63 -

Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 80 μ l de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont été ensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10 μ M. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI_{50} . Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10^{-2} M et utilisés en culture avec 0,1% DMSO en final.

Résultats des tests

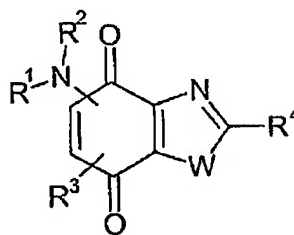
- a) Les composés des exemples 1 à 65 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25-C purifiée.
- b) Les composés des exemples 1 à 5 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45.
- c) Les composés des exemples 1 à 9, 11, 14 à 34, 36 à 53, 55 à 58 et 60 à 65 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur la prolifération cellulaire des lignées Mia-Paca2.
- d) Les composés des exemples 1 à 9, 11, 14 à 34, 36 à 53, 55 à 58 et 60 à 65 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur la prolifération cellulaire des lignées DU-145.

1er dépôt

- 64 -

Revendications

1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

dans laquelle :

- 5 R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des
- 10 radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5
- 15 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant
- 20 par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par

1er dépôt

- 65 -

- un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 5 Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6,
- 10 ou R^5 représentant un radical alkoxy-carbonyl, haloalkoxy-carbonyl ou aralkoxy-carbonyl et R^6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - et
- 15 $-\text{NR}^{14}$ -, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- 20 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - et
- 25 $-\text{NR}^{17}$ -, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino,
- 30 $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$, $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$,
- R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 35 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un

1er dépôt

- 66 -

- radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ et un radical $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 5 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
- 10 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
- 15 groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{29}$ et un radical $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30}
- 20 et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{32}\text{R}^{33}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et
- 25 $-\text{NR}^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- 30 R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{39}\text{R}^{40}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{41}-$, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
- 35 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et

W représente O ou S ;

1er dépôt

- 67 -

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I) pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases cdc25 et/ou la phosphatase CD 45.

2. Utilisation d'un composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter l'une des maladies suivantes / l'un des désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que la maladie traitée est un cancer.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que :

- R^1 représente un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxyalkyle, $-(CH_2)_X-Y$, $-(CH_2)_Z-NR^5R^6$ ou $-CHR^{35}R^{36}$ et R^2 représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, éthyle ou benzyle ou encore R^1 et R^2 forment ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CH_2-$, $-O-$ et $-NR^{17}$, R^{17} représentant un radical méthyle ou benzyle ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- R^4 représente un radical alkyle, $-CH_2-COOR^{18}$ ou $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $NR^{37}R^{38}$.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que R^1 représente un radical $-(CH_2)_Z-NR^5R^6$.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que W représente S.

1er dépôt

- 68 -

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que W représente O.

8. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé utilisé est l'un des composés suivants :

- 5 - 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholinyl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-éthylhexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-adamantylméthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-thiénylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-chlorobenzyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-méthyl-5-{{4-pyridinylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 20 - 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-2-éthyl-5-{{4-fluorophényl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-méthoxyéthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 2-méthyl-5-{{2-pyrrolidin-1-yléthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-pipéridin-1-yléthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diisopropylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-benzylpyrrolidin-3-yl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

1er dépôt

- 69 -

- 2-méthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{3-(2-méthylpipéridin-1-yl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{5-(diméthylamino)pentyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{benzyl[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- méthyl{3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]-propyl}carbamate de *tert*-butyle ;
- 3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]propylcarbamate de
- 10 *tert*-butyle ;
- 2-méthyl-5-{{3-(méthylamino)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 6-(butylthio)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-[(4-phénylpipérazin-1-yl)méthyl]-
- 20 1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)(méthyl)amino]éthylcarbamate
- 25 de *tert*-butyle ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 30 - 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-[(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

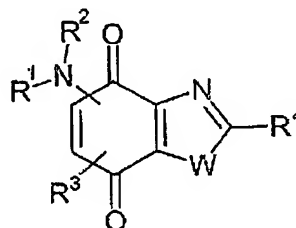
1er dépôt

- 70 -

- 5- {[5-(diméthylamino)pentyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-[(1-éthylhexyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 10 - 2-cyclopropyl-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- [(1-éthylhexyl)amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-difluorophényl)-5- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-(4-chlorophényl)-5- {[3-(diméthylamino)propyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5- {[4-(diméthylamino)butyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

9. A titre de médicament, un composé de formule générale (I)_M

(I)_M

1er dépôt

- 71 -

dans laquelle

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$, $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$ ou un radical $-CHR^{35}R^{36}$ dans lequel R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^2-$, $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R^5 représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle et R^6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{14}-$, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

1er dépôt

- 72 -

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

- 5 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{17}$ -, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
10 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;

- R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino,
15 $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $NR^{37}R^{38}$,

R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 20 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical
25 $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter
30 l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{28}$ -, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment
35 parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis

1er dépôt

- 73 -

- indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{29}$ et un radical $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle, R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{34}$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{39}\text{R}^{40}$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{41}$, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et

W représente O ou S ;

étant entendu que si W représente S et R^4 représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R^1 est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, $-(\text{CH}_2)\text{-X-Y}$ et $-(\text{CH}_2)\text{-Z-NR}^5\text{R}^6$;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

10. Médicament selon la revendication 9, caractérisé en ce que le composé de formule générale $(\text{I})_M$ est l'un des composé suivants :

- 2-méthyl-5- $\{[2-(4\text{-morpholinyl})\text{éthyl}]\text{amino}\}$ -1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 30 - 5- $\{[2-(\text{diméthylamino})\text{éthyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5- $\{[6-(\text{diméthylamino})\text{hexyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5- $\{[3-(\text{diméthylamino})\text{-}2,2\text{-diméthylpropyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5- $\{[3-(4\text{-méthyl-1-pipérazinyl})\text{propyl}]\text{amino}\}$ -1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

1er dépôt

- 74 -

- 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-adamantylméthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(3-chlorobenzyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 2-méthyl-5-[(4-pyridinylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 10 - 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-2-éthyl-5-[(4-fluorophényl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diisopropylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-méthyl-5-{[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[3-(2-méthylpipéridin-1-yl)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[4-(diméthylamino)butyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[5-(diméthylamino)pentyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 5-{benzyl[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- méthyl{3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]-propyl}carbamate de *tert*-butyle ;
- 3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]propylcarbamate de *tert*-butyle ;

1er dépôt

- 75 -

- 2-méthyl-5-{{3-(méthylamino)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 6-(butylthio)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-[(4-phénylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)(méthyl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 15 - 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-[(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{5-(diméthylamino)pentyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 2-éthyl-5-[(1-éthylhexyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 30 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

1er dépôt

- 76 -

- 2-cyclopropyl-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5 - 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 10 - 2-(4-chlorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-chlorophényl)-5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-chlorophényl)-5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

11. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, un composé de
15 formule générale (I)_M telle que définie dans la revendication 9 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de principe actif, l'un des composés suivants :

- 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholinyl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-adamantylméthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(3-chlorobenzyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(4-pyridinylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

1er dépôt

- 77 -

- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 5 - 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-2-éthyl-5-[(4-fluorophényl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[[2-(diisopropylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-méthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{3-(2-méthylpipéridin-1-yl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{5-(diméthylamino)pentyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-(2,3-dihydro-1*H*-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-{benzyl[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- méthyl {3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]-propyl} carbamate de *tert*-butyle ;
- 3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]propylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 25 - 2-méthyl-5-{{3-(méthylamino)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-(butylthio)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-
- 30 4,7-dione ;

1er dépôt

- 78 -

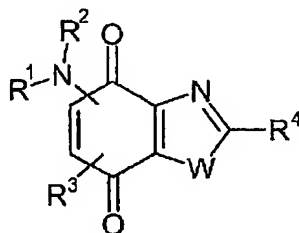
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-[(4-phénylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)(méthyl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 10 - 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-{{2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-éthyl-5-[(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{5-(diméthylamino)pentyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-[(1-éthylhexyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 2-cyclopropyl-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

1er dépôt

- 79 -

- 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5 - 2-(4-chlorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-chlorophényl)-5-{{4-(diméthylamino)butyl}amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

13. Composé de formule générale (II)



(II)

10 dans laquelle :

- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte
- 15 un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,
- R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
- 20 indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,
- X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un
- 25 hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant

1er dépôt

- 80 -

- par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué
- 5 de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment
- 10 des radicaux alkyle, Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6,
- 15 ou R⁵ représentant un radical alkoxycarbonyl, haloalkoxycarbonyl ou aralkoxycarbonyl et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et
- 20 -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- 25 R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
- 30 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- R³ représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino,
- 35 -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², ou encore R⁴ représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des

1er dépôt

- 81 -

substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$,
 R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
5 groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un
radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un
radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ et un radical
 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24}
10 et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7
chaînon comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînon nécessaires pour compléter
l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et
15 $-\text{NR}^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle
éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment
parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
20 R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un
radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un
radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{29}$ et un radical
25 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30}
et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7
chaînon comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînon nécessaires pour compléter
30 l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{32}\text{R}^{33}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et
 $-\text{NR}^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un
radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement
substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome
35 halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
 R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical
alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7
chaînon comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînon nécessaires pour compléter

1er dépôt

- 82 -

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{39}R^{40}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{41}$ -, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et

5 W représente O ou S ;

étant entendu que :

- si W représente S et R^4 représente un radical alkyle, alors R^1 ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 - si W représente S et R^4 représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R^1 est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ et $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;

ou sel d'un tel composé.

14. Composé de formule générale (II) selon la revendication 11, caractérisé en ce que
15 R^1 représente un radical $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$, ou sel d'un tel composé.

15. Composé de formule générale (II) selon la revendication 11, caractérisé en ce que qu'il s'agit de l'un des composés suivants :

- 2-méthyl-5- $\{[2-(4\text{-morpholinyl})\text{éthyl}]\text{amino}\}$ -1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5- $\{[2-(\text{diméthylamino})\text{éthyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 5- $\{[6-(\text{diméthylamino})\text{hexyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5- $\{[3-(\text{diméthylamino})-2,2\text{-diméthylpropyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5- $\{[3-(4\text{-méthyl-1-pipérazinyl})\text{propyl}]\text{amino}\}$ -1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5- $\{[1\text{-éthylhexyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 5- $\{[1\text{-adamantylméthyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5- $\{[2\text{-thiénylméthyl}]\text{amino}\}$ -1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5- $\{[3\text{-chlorobenzyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5- $\{[4\text{-pyridinylméthyl}]\text{amino}\}$ -1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 30 - 5- $\{[3-(1H\text{-imidazol-1-yl})\text{propyl}]\text{amino}\}$ -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

1er dépôt

- 83 -

- 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-chloro-2-éthyl-5-[(4-fluorophényl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 5-{[2-(diisopropylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[3-(2-méthylpipéridin-1-yl)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 5-{[4-(diméthylamino)butyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[5-(diméthylamino)pentyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-(2,3-dihydro-1H-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{benzyl[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- méthyl{3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]-propyl}carbamate de *tert*-butyle ;
- 20 - 3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]propylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 2-méthyl-5-{[3-(méthylamino)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-[(3-aminopropyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 6-chloro-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-(butylthio)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-
- 30 4,7-dione ;

1er dépôt

- 84 -

- 5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-[(4-phénylpipérazin-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)(méthyl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 2-[(2-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 10 - 5- {[3-(diméthylamino)propyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5- {[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[4-(diméthylamino)butyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5- [(4-pyrrolidin-1-yl)butyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[5-(diméthylamino)pentyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 15 - 5- {[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5- [(1-éthylhexyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 6-chloro-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-bromo-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-6-méthyl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-cyclopropyl-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 5- {[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5- [(1-éthylhexyl)amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-difluorophényl)-5- [(2-pyrrolidin-1-yl)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

1er dépôt

- 85 -

- 2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-chlorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-chlorophényl)-5-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5 - 2-(4-chlorophényl)-5-[[4-(diméthylamino)butyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- ou d'un sel d'un de ces derniers.

reçue le 16/08/02



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 47 / 260980

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS Cas 323-2 - ER/MM	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 09 415	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzoxazole-4,7-diones, leur préparation et leurs applications thérapeutiques			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) 42 rue du Docteur Blanche 75016 PARIS FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GALCERA CONTOUR	
Prénoms		Marie-Odile	
Adresse	Rue	2 allée Jacques Anquetil	
	Code postal et ville	91070	BONDOUFLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LAVERGNE	
Prénoms		Olivier	
Adresse	Rue	9 Allée de la Butte de Rheims	
	Code postal et ville	91120	PALaiseau
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BREZAK PANNETIER	
Prénoms		Marie-Christine	
Adresse	Rue	Batiment C1 13 rue Julien Périn	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 29 juillet 2002 André BOURGOUIN, Mandataire			

reçue le 16/08/02



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(SI le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS Cas 323-2 - ER/MM	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 09 415	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones, leur préparation et leurs applications thérapeutiques			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) 42 rue du Docteur Blanche 75016 PARIS FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		PREVOST	
Prénoms		Grégoire	
Adresse	Rue	12 avenue de la Providence	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 29 juillet 2002 André BOURGOUIN, Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.